

На правах рукописи

Усенко Денис Сергеевич

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
ОСТРОГО ХОЛАНГИОГЕПАТИТА У КОШЕК**

4.2.1. Патология животных, морфология, фармакология и токсикология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата ветеринарных наук

Москва 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Луганский государственный аграрный университет имени К.Е. Ворошилова»

Научный руководитель **Руденко Андрей Анатольевич**, профессор кафедры «Ветеринарная медицина» ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», доктор ветеринарных наук, доцент

Официальные оппоненты: **Дерезина Татьяна Николаевна**, профессор кафедры «Биология и общая патология», ФГБОУ ВО Донской государственный технический университет, доктор ветеринарных наук, профессор

Леткин Александр Ильич, профессор кафедры морфологии, физиологии и ветеринарной патологии ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П.Огарёва», доктор ветеринарных наук, доцент

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии и инженерии имени Н.И. Вавилова»

Защита состоится «21» января 2026 г. в 13-00 часов на заседании диссертационного совета 24.2.334.02 при ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)» (109029, г. Москва, Талалихина, д. 33).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотечно-информационном центре ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)» по адресу: 109029, г. Москва, Талалихина, д. 33.

Объявление о защите размещено на сайтах ВАК и ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)»: <https://vak.minobrnauki.gov.ru>, https://rosbiotech.ru/science/diss/24233402/list/?ELEMENT_ID=17794.

Автореферат разослан «___» _____ 2025 г.

И.о. ученого секретаря
диссертационного совета,
доктор биологических наук

Удавлиев Дамир Исмаилович

1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Значительную распространенность из печеночной патологии у кошек имеет холангиогепатит, который по частоте встречаемости занимает второе место после гепатолипидоза (Weiss D.J. et al., 1995; Boland L. et al., 2017; White R.N. et al., 2017; Center S.A., 2009; Козлов С. В., Староверов С. А. и др., 2023; Ушакова Т. М., Дерезина Т. Н., Чичиленко В. С., 2023; Мустафаева К. Н., Леткин А. И., 2024). Трудности в изучении холангиогепатита у кошек обусловлены отсутствием единого взгляда на механизм развития патологии и надежных диагностических критериев. Сложность диагностики воспалительных болезней печени и желчных протоков заключается в отсутствии патогномичного клинического проявления, длительным преморбидным периодом. Недостаточно изучены аспекты зависимости характера изменений в клинических, лабораторных, инструментальных параметрах больных холангиогепатитом кошек в зависимости от степени тяжести течения патологии.

Одной из актуальных проблем, которая требует решения, является повышение выживаемости и сокращение сроков болезни с патологиями гепатобилиарной системы, что в свою очередь ставит задачи по разработке высокоэффективного метода прогнозирования течения тяжести острого холангиогепатита и способа терапии данного заболевания у кошек с учётом степени тяжести.

Малоизученными остается влияние современных средств этиотропной и патогенетической терапии. До этого времени не установлены надежные критерии оценки степени тяжести течения патологии при остром холангиогепатите кошек и методы контроля эффективности проводимой терапии больных животных. Исследования в данном направлении в Российской Федерации не проводились.

Вышеизложенное обуславливает актуальность настоящей диссертационной работы, направленной на изучение роли ассоциаций условно-патогенных микроорганизмов в этиологии холангиогепатита кошек, механизмов прогрессирования гепатобилиарной патологии, выявление и изучение диагностической значимости клинико-лабораторных показателей, маркеров прогрессирования течения острого холангиогепатита. Всё это будет способствовать ранней диагностике воспалительного процесса в печени и желчевыводящих протоках у животных, оптимизации терапии и повышению эффективности профилактических мероприятий, направленных на замедление прогрессирования заболевания.

Степень разработанности. Заболевания печени и желчных протоков у домашних животных чрезвычайно распространены, часто приводят к резкому ухудшению клинического состояния, продуктивных качеств, развитию синдромов холестаза, печеночной недостаточности, портальной гипертензии, мультиморбидных и коморбидных патологических состояний, и в конечном счете, при несвоевременной диагностике, к летальному исходу. Изучением аспектов диагностики, терапии и профилактики заболеваний печени у животных занимаются такие отечественные ученые, как Б. В. Уша, И. М. Беляков (2018), Ю. А. Ватников, И. А. Попова (2019), П. Н. Щербаков, А. С. Рацеткаев (2013), М. С. Слинько, А. Ю. Криворучко, А. Н. Квочко, В. А. Беляев (2011), Д. И. Гильдилов (2020), Д. А. Баркова, Н. А. Пудовкин, В. В. Салаутин (2018), Д. В. Морозенко (2014), А. В. Сысуева (2008), В. Н. Денисенко, А. М. Алабед, Н. М. Зуева и др. (2020), С. В. Козлов, Е. С. Козлов,

Н. И. Денисова и др. (2024); Т. М. Ушакова, Т. Н. Дерезина (2024); К. Н. Мустафаева, А. И. Леткин и др. (2025). Однако, несмотря на вышеизложенное, этиология и патогенез гепатобилиарных заболеваний у домашних кошек остается малоизученным. Наиболее вероятной причиной развития заболеваний печени и желчных протоков у домашних кошек считают алиментарные факторы, генетическую детерминированность, инвазии, инфекции, интоксикации. Практически остаётся неизученной роль ассоциаций условно-патогенных бактерий в этиологии развития и механизмах прогрессирования острого холангиогепатита у кошек, а также способы коррекции данной патологии.

Цель исследования: изучить клинико-патогенетические особенности развития острого холангиогепатита у домашних кошек и разработать высокоэффективные методы коррекции данной патологии.

Задачи исследования:

- исследовать распространенность заболеваний печени и желчных протоков у домашних кошек, изучить факторы риска развития острого холангиогепатита.
- выявить клинико-ультрасонографические и гематологические изменения в организме кошек, больных острым холангиогепатитом.
- изучить качественные и количественные характеристики ассоциаций условно-патогенных бактерий, выделенных из желчи кошек больных острым холангиогепатитом, определить их чувствительность к противомикробным средствам.
- разработать алгоритм комплексной этиотропной и патогенетической терапии больных острым холангиогепатитом кошек.
- разработать способ математического прогнозирования степени тяжести течения и прогрессирования острого холангиогепатита у домашних кошек.

Научная новизна. Впервые в ветеринарной медицине проведен комплексный анализ ключевых характеристик распространенности и факторов риска развития острого холангиогепатита у домашних кошек по данным реальной клинической практики. Доказана этиологическая роль ассоциаций условно-патогенных бактерий кишечной группы в механизмах формирования воспалительной гепатобилиарной патологии у кошек. Установлено, что наиболее часто острый холангиогепатит проявляется у кошек персидской, сибирской и абиссинской породы среднего возраста. Впервые выполнено комплексное математическое моделирование прогноза течения острого холангиогепатита у кошек, в результате которого были установлены совокупность наиболее значимых независимых предикторов формирования и прогрессирования изучаемого патологического процесса.

Также впервые теоретически и экспериментально обоснован метод комплексной этиотропной и патогенетической терапии кошек при прогрессирующих формах острого холангиогепатита, который заключается в применении средств мультимодальной анестезии (габапентин, маропитант, лидокаин), а также дает возможность повысить выживаемость больных животных.

Научная новизна выполненной работы подтверждается патентами Российской Федерации на изобретение: № 2765542 С1 «Способ прогнозирования степени тяжести острого бактериального холангиогепатита у кошек»; № 2766787 С1 «Способ терапии острого бактериального холангиогепатита у кошек».

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные результаты диссертации предлагают решение задач оптимизации алгоритмов лечения кошек при остром холангиогепатите; обосновывают приоритеты профилактических стратегий и

многофакторного подхода к организации и оптимизации диагностического процесса в плане его ресурсоемкости и эффективности. По результатам проведенного исследования определена приоритетная стратегия выбора средств мультимодальной безопиоидной анестезии (маропитант, габапентин, лидокаин) в дополнение к стартовой терапии марбофлораксацином, метронидазолом, урсодезоксихолевой кислотой, цианокобаламином, токоферолом для повышения выживаемости больных животных и снижения риска развития осложнений в реальной клинической практике. Подготовлено учебное пособие «Паразитоценозы животных», утвержденные и рекомендованные к печати Министерством науки и высшего образования Российской Федерации.

Методология и методы исследования. Клинические, бактериологические, общий анализ крови, биохимические (определение в сыворотке крови мочевины, креатинина, общего билирубина, глюкозы, общего белка, альбумина, холестерина, активности аланиновой и аспарагиновой аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы, амилазы, липазы), ультрасонографические, статистические.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. В популяции кошек г. Донецка распространенность острого холангиогепатита составляет 8,6% от всех случаев патологии печени. У кошек персидской, сибирской и абиссинской пород, преимущественно в возрасте 2–7,9 лет, при наличии в анамнезе предшествовавших стресс-факторов, воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта и панкреатита отмечается повышенный риск развития острого бактериального холангиогепатита.

2. Билиарные бактериальные ассоциации у больных острым холангиогепатитом кошек представлены *E. coli* + *E. faecalis* (30,4%), *E. coli* + *E. aerogenes* (19,5%), *E. coli* + *P. vulgaris* (17,4%), *E. coli* + *S. aureus* (10,9%), *E. coli* + *P. aeruginosa* (4,3%), *E. faecalis* + *S. aureus* (2,2%), *E. coli* + *P. mirabilis* (2,2%), *E. coli* + *S. epidermidis* (2,2%), *E. cloacae* + *S. aureus* (2,2%), *E. coli* + *E. faecalis* + *C. freundii* (4,3%), *E. coli* + *E. faecalis* + *S. epidermidis* (2,2%), *E. coli* + *P. aeruginosa* + *S. epidermidis* (2,2%). В большинстве случаев обязательным компонентом этих ассоциаций являются эшерихии сероваров O101 (28,9%), O41 (20,0%), O141 (15,6%), O138 (13,3%), O26 (13,3%), O15 (6,7%) и O33 (2,2%).

3. Выраженность нейтрофильного лейкоцитоза, анемического, болевого, цитолитического, внутрипеченочного и внепеченочного холестатического синдрома, а также нарушения белоксинтезирующей функции печени достоверно коррелирует со степенью тяжести течения острого холангиогепатита у кошек.

4. Модель прогноза тяжести течения холангиогепатита у кошек: $y = -0,34 + 0,04 \cdot \text{СОЭ} + 0,01 \cdot \text{АСТ} + 0,007 \cdot \text{ЩФ} + 0,06 \cdot \text{ГГТ}$ характеризуется высоким уровнем информативности (85,4%).

5. Дополнительное назначение больным кошкам маропитанта, габапентина, лидокаина при комплексной интенсивной терапии положительно влияют на течение болезни и на отдельные звенья патогенетического процесса, в частности снижение болевого, воспалительного и интоксикационного синдрома, сокращение сроков выздоровления животных.

Степень достоверности и апробация результатов. Сформулированные в работе задачи и схема проведенного исследования соответствует поставленной цели. Достоверность полученных результатов диссертационной работы базируется на

применении современных клинических, лабораторных и инструментальных методов на сертифицированном оборудовании с использованием высококачественных стандартизированных диагностикумов, расходных материалов и лекарственных препаратов, репрезентативностью выборки, включением достаточного количества животных в исследование, надежно подобранных контрольных групп, статистической обработкой цифрового материала.

Основные положения диссертационной работы доложены, обсуждены и одобрены: на заседаниях и отчетных сессиях ученого совета факультета ветеринарной медицины Луганского государственного аграрного университета (Луганск, 2017–2021 гг.), Всероссийской межвузовской конференции по клинической ветеринарии в формате *Purina Partners* (Москва, 2018, 2020–2022); Международной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых (Макеевка, 2018, 2022; Санкт-Петербург, 2021).

Публикации результатов исследований. По материалам диссертационной работы опубликовано 16 печатных работ, в том числе 4 из них в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ, 2 – RSCI, 2 патента РФ на изобретение, 1 учебное пособие.

Личный вклад соискателя. Диссертация выполнена автором самостоятельно. Автором лично организованы и проведены клинические, микробиологические, гематологические, статистические исследования; апробация методики прогнозирования степени тяжести острого холангиогепатита у домашних кошек, разработка алгоритма терапевтической помощи больным животным; анализ и обобщение результатов полученных исследований.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 188 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 6 рисунками, 28 таблицами, а также включает следующие разделы: список сокращений, введение, обзор литературы, материалы и методы, собственные исследования, обобщение и анализ полученных результатов, заключение, практические предложения, список литературных источников, который включает в себя 279 источников, в том числе 232 иностранных авторов и приложения.

2. ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

2.1. Материал и методы исследований. Исследования проведены на базе кафедры «Заразных болезней, патанатомии и судебной ветеринарии» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Луганский государственный аграрный университет имени К. Е. Ворошилова». Клиническая часть исследований проведена на базе частной ветеринарной клиники ООО «Собачья радость» (г. Донецк, ДНР), частной ветеринарной клиники ООО «Добровет» (г. Донецк, ДНР), государственной ветеринарной лечебницы Ленинского района г. Донецка, государственной ветеринарной лечебницы Петровского района г. Донецка в период с 2016 по 2023 гг.

В качестве объектов исследования выступали кошки различных пород ($n=79$), у которых в процессе комплексной диагностики верифицирован острый холангиогепатит.

Исходя из вышесказанного, нами были выбраны следующие направления и этапы научных исследований (рис. 1): *первый этап* – анализ распространения и

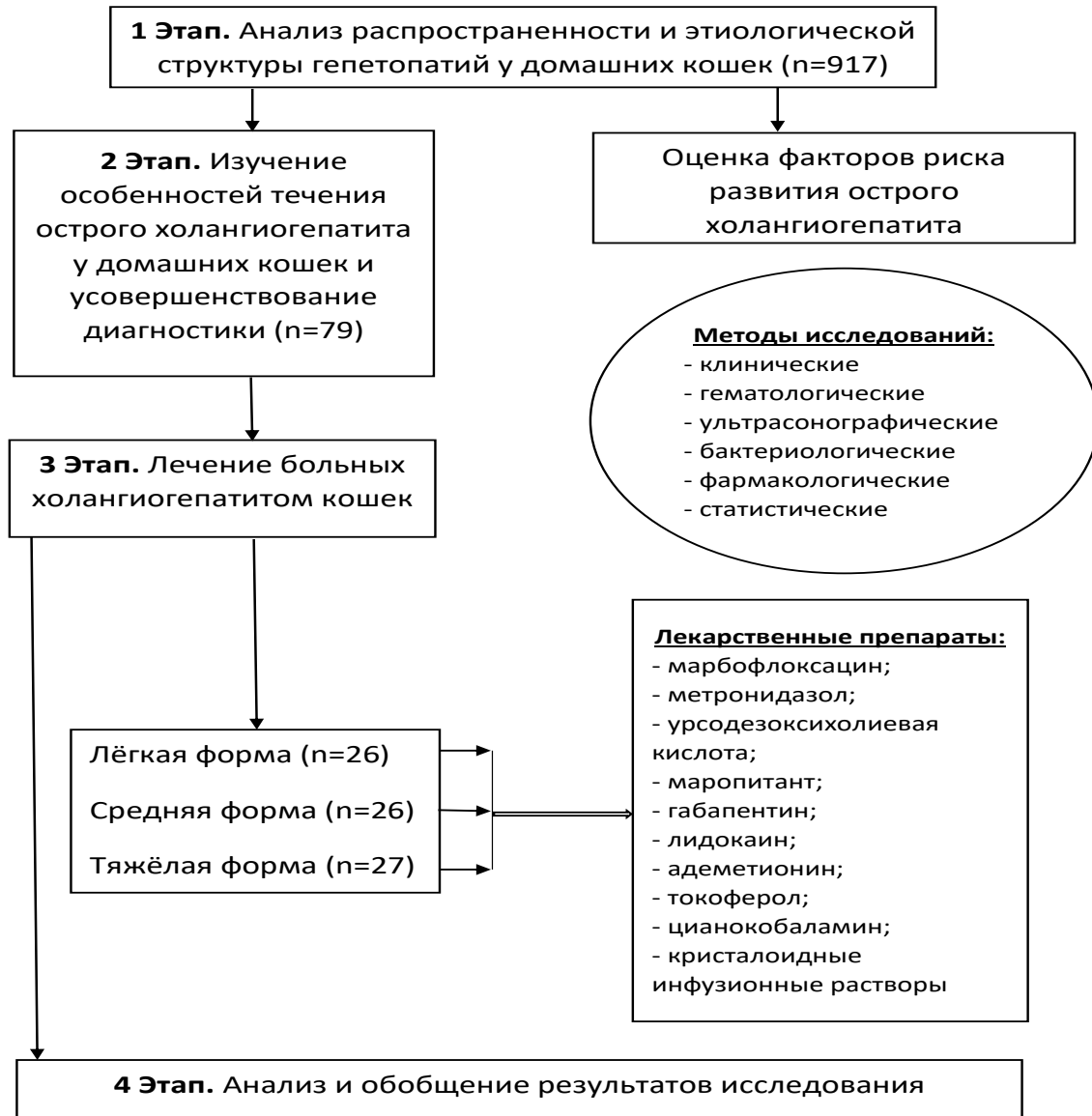


Рисунок 1 – Схема направлений исследований и объем выполненной работы

этиологической структуры заболеваний печени и желчных протоков у домашних кошек; **второй этап** – усовершенствование методов диагностики, изучение особенностей течения острого холангиогепатита у домашних кошек; **третий этап** – разработка эффективного способа лечения больных животных; **четвертый этап** – разработка на основе полученных данных способа математического прогнозирования степени тяжести течения острого холангиогепатита.

На первом этапе исследований были проанализированы результаты клинических исследований 917 домашних кошек с патологиями печени, желчных протоков и желчного пузыря. Изучен нозологический спектр гепатопатий, проанализированы породная, возрастная, половая предрасположенность кошек относительно заболеваемости их холангиогепатитом.

Для ретроспективного анализа использовали клиническую документацию, электронные базы данных историй болезни животных. Детально изучали анамнез, уделяя особое внимание наличию таких факторов риска, как ожирение, стресс,

инвазии, инфекции, статус кастрации / стерилизации, токсикозы, аллергии, статус вакцинации и дегельминтизации, гипертиреоз, воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта, панкреатит, травматизм. Для проведения факторного анализа в качестве контрольной группы использовали кошек, свободных от диагноза острый холангиогепатит, которые поступили на первичный прием в ветеринарные клиники в период 2016–2023 гг.

В процессе выполнения второго этапа диссертационной работы было проведено клинико-лабораторно-инструментальное обследование клинически здоровых кошек (n=24) и кошек, больных острым холангиогепатитом (n=79). Указанную выше патологию диагностировали комплексно с учетом анамнестических данных, результатов клинического обследования, инструментальных (ультрасонография и холецистоцентез) и лабораторных методов (биохимический и морфологический анализ крови, бактериологический анализ желчи, определение антибиотикочувствительности и подбор оптимального средства этиотропной терапии). На третьем этапе разработаны методы лечения больных животных с учетом степени тяжести течения основного патологического процесса и развития осложнений. На четвертом этапе, при анализе полученных данных и обобщении результатов исследований, разработан способ прогнозирования степени тяжести течения острого холангиогепатита у кошек.

Клиническое исследование больных животных проводили по методике Б. В. Уша, И. М. Белякова (1998); V. Freiche et al. (2016).

Гематологические исследования проводили с использованием ветеринарного автоматического анализатора URIT-2900 Vet Plus (Китай). Оценивали следующие гематологические параметры: лейкоциты (WBC), гемоглобин (HGB), эритроциты (RBC), гематокрит (HCT), средний объем эритроцита (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC), ширина распределения эритроцитов по объему (RDW), тромбоциты (PLT), тромбоцитокрит (PCT). Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) определяли с помощью аппарата Панченкова, лейкограмму выводили по мазкам крови, окрашенных по Романовскому-Гимза.

Биохимические методы исследования. В сыворотке крови кошек определяли: общий белок – по биуретовой реакции, белковые фракции – турбидиметрическим методом, билирубин и его фракции – колориметрическим методом по Йендрашику, активность аланин- (АЛТ) и аспартат- (АСТ) аминотрансфераз – унифицированным динитрофенилгидразиновым методом Райтмана-Френкеля, активность щелочной фосфатазы (ЩФ) – по методу Бодански, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) – кинетическим методом; концентрацию мочевины – с диацетилмонооксимом, креатинина – реакцией Яффе (метод Поппера), общего холестерина – методом Илька, концентрацию глюкозы – глюкозооксидазным методом. Рассчитывали альбуминово-глобулиновое соотношение (А/Г). Для проведения вышеупомянутых исследований использовали полуавтоматический биохимический анализатор BioChem SA (High Tecnology Inc., США).

Ультрасонографический метод исследования. Всем больным кошкам было проведено ультрасонографическое исследование. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости было выполнено на аппарате Aloka ProSound Alpha 6 (Япония) с использованием мультисекторного микроконвексного датчика с частотой сканирования 6–9 МГц по методике Пенник Д., Д'Анжу (2015) и S. Griffin (2020).

Холицистоцентез у больных холангиогепатитом кошек проводили по чреспеченочной методике доступа (Dierks E.A. et al., 2019).

Бактериологические методы исследования. Для бактериологического исследования желчи больных холангиогепатитом кошек проводили посевы на ряд питательных сред (мясопептонный бульон, мясопептонный агар, глюкозо-сывороточный бульон и агар Сабуро). Чистые культуры микроорганизмов подвергали идентификации и дифференциации в соответствии с «*Bergey's manual of systematic bacteriology. 2nd edition*» (2012). Чувствительность бактерий к противомикробным препаратам оценивали методом диффузии в агар с использованием дисков (Bioanalyse, Турция).

Методы фармакотерапии. Для лечения больных кошек использовали сертифицированные и стандартизированные препараты этиотропной, патогенетической и заместительной терапии. Этиотропная терапия кошек с холангиогепатитом базировалась на комбинированном применении марбофлоксацина (*Марфлоксин®*, «KRKA d.d., Novo mesto», Словения) и метронидазола (*Метрогил®*, *Unique Pharmaceutical Laboratories a division of J.B.Chemicals & Pharmaceuticals Ltd.*, Индия). Патогенетическая терапия – использование желчегонного средства на основе урсодезоксихолевой кислоты (*Урсофальк®*, *Doctor Falk Pharma GmbH*, Германия), внутривенное введение кристаллоидных растворов (0,9% раствор натрия хлорида, ООО "Мосфарм", Россия; 5% раствор глюкозы, ООО "Гротекс", Россия; *Йоностерил®*, Фрезениус Каби Дойчланд ГмбХ, Германия), средства мультимодальной анестезии – маропитант (*Серения®*, *Zoetis*, США), габапентин (*Габапентин®*, ЗАО Канонфарма продакшн, Россия), лидокаин (2% раствор лидокаина, ОАО "Синтез", Россия), антиоксиданты – адеметионин (*Гептрал*, Биологические Лаборатории, Италия), витамин Е (*Токоферола ацетат®*, ООО "Биотэк", Россия). Заместительная – инъекции цианкобаламина (*Цианкобаламин®*, ООО "Ультравет", Россия).

Статистические методы исследования проводили с применением тестов Шапиро-Уилкса, Стьюдента, Манна-Уитни, Вилкоксона, критерия χ^2 . Разницу между цифровыми показателями считали достоверной при $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$. Оценку влияния факторов риска на развитие заболевания проводили путем определения отношения шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (95% ДИ) по А. М. O'Connor (2013). Все расчеты делали на персональном компьютере с помощью статистической программы STATISTICA 7.0 (StatSoft, USA).

2.2. Результаты собственных исследований и их обсуждение. Развитие воспалительного процесса в печеночной ткани и желчевыводящих протоках у кошек является частой и тяжелой патологией, которая требует проведения ранних диагностических и терапевтических подходов. Диагностический подход должен быть комплексным и базироваться на тщательном анализе анамнестических данных, результатов физикального исследования и дополнительных методов инструментальной и лабораторной диагностики (Hirose N. et al., 2014; Ramos D.G. et al., 2017).

2.2.1. Распространенность, факторы риска, клиническая картина острого холангиогепатита у домашних кошек. В нашем исследовании анализ превалентности гепатопатий показал, что чаще всего у кошек регистрировали гепатолипидоз (43,2%), холангит (20,4%), холангиогепатит (19,3%); реже – фиброз (4%) и неоплазии печени (4,5%), острый (2%) и хронический гепатит (3,1%); редко – холелитиаз (1,9%),

холецистит (1,2%), портосистемный шунт (0,4%), что подтверждается и в других исследованиях (Kuzi S. et al., 2017; Černá P. et al., 2020). Наиболее часто у кошек регистрировали хроническую форму, реже – острую форму течения холангиогепатита. При этом у 26 кошек (33%) отмечали легкую, ещё у 26 (33%) – среднюю и 27 (34%) – тяжелую степень тяжести течения острого холангиогепатита.

Этиология острого холангиогепатита у кошек до конца не изучена (Pashmakova M.B. et al., 2017; Policelli Smith R. et al., 2017). Ряд исследователей придерживаются полиэтиологической гипотезы возникновения данной патологии (Center S. et al., 1996; Pressel M.A. et al., 2005). Методом факторного анализа нами был продемонстрирован повышенный риск возникновения острого холангиогепатита у домашних кошек при наличии в анамнезе предшествовавших стресс-факторов (ОШ=6,11; ДИ 95% 35,5–10,50; $p<0,001$), воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ОШ=13,61; ДИ 95% 8,62–21,50; $p<0,001$) и панкреатита (ОШ=35,91; ДИ 95% 20,20–63,83; $p<0,001$). Напротив, наличие статуса вакцинации у животных ассоциировалось со снижением риска развития воспалительной гепатобилиарной патологии (ОШ=0,53; ДИ 95% 0,33–0,85; $p<0,05$). Нами также установлен повышенный риск развития острого холангиогепатита у кошек персидской (ОШ=42,12; ДИ 95% 19,25–92,16; $p<0,001$), сибирской (ОШ=25,78; ДИ 95% 11,46–58,03; $p<0,001$) и абиссинской пород (ОШ=27,01; ДИ 95% 14,24–51,21; $p<0,001$).

Наиболее частыми симптомами острого холангиогепатита у домашних кошек являются угнетение, рвота, анорексия или гипорексия, снижение тургора кожи, изменение температуры тела, болезненность брюшной стенки при пальпации. Иктеричность, асцит у больных кошек регистрировался достаточно редко, что соответствует результатам исследований (Weiss D.J. et al., 2001) и несколько противоречит диссертационной работе А.В. Сысоевой (2009).

2.2.2. Этиология острого холангиогепатита у домашних кошек. Проведенными нами исследованиями продемонстрировано, что микробиоценоз желчи у кошек, больных острым холангиогепатитом, представлен изолятами *E. coli*, *E. faecalis*, *S. aureus*, *E. aerogenes*, *P. aeruginosa*, *P. vulgaris*, *S. epidermidis*, *E. cloacae*, *P. mirabilis*, *C. freundii*. Полученные результаты, в определенной мере, согласуются с данными о высокой частоте изоляции бактерий кишечной группы при воспалительных процессах в гепатобилиарном тракте у домашних кошек (Peters L.M. et al, 2016).

Частота встречаемости двухкомпонентных ассоциаций в нашем исследовании составляла 75,0%, трехкомпонентных – 25,0%. Из билиарных бактериальных ассоциаций у больных кошек преобладали *E. coli* + *E. faecalis* (30,4%), реже выявляли *E. coli* + *E. aerogenes* (19,5%), *E. coli* + *P. vulgaris* (17,4%), *E. coli* + *S. aureus* (10,9%), редко – *E. coli* + *P. aeruginosa* (4,3%), *E. cloacae* + *S. aureus* (2,2%), *E. faecalis* + *S. aureus* (2,2%), *E. coli* + *P. mirabilis* (2,2%), *E. coli* + *S. epidermidis* (2,2%), *E. coli* + *E. faecalis* + *C. freundii* (4,2%), *E. coli* + *E. faecalis* + *S. epidermidis* (2,2%), *E. coli* + *P. aeruginosa* + *S. epidermidis* (2,2%). Следует отметить, что данные относительно количественного и качественного состава микробиоценоза желчи кошек, больных острым холангиогепатитом, получены нами впервые.

В большинстве случаев обязательным компонентом этих ассоциаций являлись эшерихии сероваров O101 (28,9%), O41 (20,0%), O141 (15,6%), O138 (13,3%), O26 (13,3%), O15 (6,7%) и O33 (2,2%). Установлено, что 80,0% изолятов условно-патогенных бактерий, выделенных из желчи кошек, больных холангиогепатитом, были

патогенными для белых мышей. При этом все изоляты *P. aeruginosa* и *C. freundii*, а также большинство изолятов *E. coli* (84,9%) обладали патогенными свойствами, что было впервые продемонстрировано в данной диссертационной работе. Установлено, что изоляты условно-патогенных бактерий, выделенные из желчи кошек, больных холангиогепатитом, были высокочувствительны к марбофлоксацину, однако часто имели полирезистентность к бензилпенициллину, оксациллину, тилозину и доксициклину.

2.2.3. Результаты изучения показателей крови у больных холангиогепатитом кошек. В организме кошек, больных острым холангиогепатитом, установлены достоверные отклонения в гематологических параметрах (табл. 1).

В организме кошек, больных холангиогепатитом средней и тяжелой степени тяжести, формируется нейтрофильный лейкоцитоз с простым сдвигом регенераторного ядра влево. Также нами установлено наличие достоверной корреляции между количеством лейкоцитов в крови больных кошек и степенью тяжести течения холангиогепатита ($r=0,33$; $p<0,01$).

Повышение СОЭ выявлено нами у 77,0% больных кошек и данный параметр показал высокую достоверную корреляцию со степенью тяжести холангиогепатита ($r=0,72$; $p<0,001$), что соответствует результатам исследований других авторов (Сысуева А. В., 2009; Морозенко Д. В., 2014).

Таблица 1 – Гематологические показатели у кошек в зависимости от тяжести течения холангиогепатита ($M \pm m$; $n = 24-27$)

Показатель	Клинически здоровые (n=24)	Больные кошки в зависимости от степени тяжести		
		легкая (n=26)	средняя (n=26)	тяжелая (n=27)
Лейкоциты (WBC), $10^9/\text{л}$	$9,4 \pm 0,57$	$9,4 \pm 0,65$	$14,0 \pm 1,58^*$	$23,3 \pm 2,15^*$
СОЭ, мм/ч	$4,9 \pm 0,52$	$12,1 \pm 1,06^*$	$19,3 \pm 1,30^*$	$31,4 \pm 2,63^*$
Сегментоядерные нейтрофилы, $10^9/\text{л}$	$5,7 \pm 0,39$	$10,1 \pm 3,74$	$11,5 \pm 1,48^*$	$16,9 \pm 1,71^*$
Общий билирубин, мкмоль/л	$3,0 \pm 0,33$	$8,9 \pm 3,00$	$16,6 \pm 3,77^*$	$60,7 \pm 11,66^*$
АСТ, Ед/л	$35,7 \pm 2,38$	$47,4 \pm 3,99^*$	$88,8 \pm 7,16^*$	$121,8 \pm 9,08^*$
АЛТ, Ед/л	$46,2 \pm 1,19$	$77,6 \pm 5,23^*$	$90,9 \pm 6,37^*$	$172,1 \pm 15,22^*$
Щелочная фосфатаза, Ед/л	$18,3 \pm 1,53$	$33,3 \pm 3,44^*$	$12,7 \pm 5,36^*$	$38,7 \pm 3,12^*$
ГГТ, Ед/л	$0,6 \pm 0,17$	$3,8 \pm 0,72^*$	$5,2 \pm 0,50^*$	$8,5 \pm 1,56^*$
Альбумины, г/л	$26,9 \pm 0,56$	$26,7 \pm 0,71$	$20,8 \pm 0,56^*$	$23,6 \pm 1,24$
Холестерол, ммоль/л	$3,0 \pm 0,13$	$3,9 \pm 0,23^*$	$4,2 \pm 0,14^*$	$4,5 \pm 0,19^*$
Амилаза, ЕД/л	$715,8 \pm 26,49$	$825,7 \pm 47,13^*$	$825,7 \pm 39,24$	$829,9 \pm 37,83^*$
Липаза, ЕД/л	$40,3 \pm 3,44$	$43,8 \pm 5,82$	$76,3 \pm 4,60^*$	$81,9 \pm 6,05^*$

Примечание: * – $p \leq 0,05$, по сравнению со здоровыми кошками.

В организме больных острым холангиогепатитом кошек развивается диспротеинемия, что обуславливает нарушение реологических свойств крови при развитии системной воспалительной реакции.

Относительно количества эритроцитов и концентрации гемоглобина в крови клинически здоровых кошек и больных холангиогепатитом животных нами не установлено достоверной разницы. Однако, тяжелый анемический синдром у больных холангиогепатитом кошек мы регистрировали с частотой 5,9%. Результаты нашей работы несколько противоречат результатам исследований А. В. Сысуевой (2009), согласно которым анемический синдром выявлялся у всех кошек с холангиогепатитом. По нашему мнению, значительная дегидратация кошек при холангиогепатите может существенно нивелировать симптомы анемии.

У кошек, больных холангиогепатитом, по сравнению с контролем, абсолютное количество сегментоядерных нейтрофилов достоверно повышалось и коррелировало со степенью тяжести течения патологического процесса ($r=0,56$; $p<0,01$). Относительное количество лимфоцитов в крови больных кошек пропорционально снижалось. Данные изменения говорят о наличии в организме больных кошек острого воспалительного синдрома, который играет важную роль в патогенезе развития и прогрессирования патологии.

Повышение концентрации общего билирубина в сыворотке крови установлено у 41,5% больных холангиогепатитом кошек. Билирубинемия у больных кошек происходила за счет повышения как непрямой, так и прямой фракций билирубина и коррелировала со степенью тяжести течения патологии ($r=0,37$; $p<0,01$), что свидетельствует о развитии синдрома паренхиматозной желтухи. Данные изменения соответствуют результатам исследований А. В. Сысуевой (2009).

В сыворотке крови клинически здоровых кошек референтный интервал ($M\pm 2\sigma$) активности АСТ и АЛТ в сыворотке крови составлял 12,3–59,1 и 27,5–64,9 Ед/л, что соответствует результатам исследований других авторов (Сысуева А. В., 2009; Морозенко Д. В., 2014). Повышение сывороточной активности АЛТ установлена у 67,6%, АСТ – у 48,6% больных холангиогепатитом кошек. Повышенная активность аминотрансфераз в сыворотке крови больных животных свидетельствует о повреждении клеточных мембран гепатоцитов (Boland L., Beatty J., 2017).

При холангиогепатите кошек важными патогенетическими механизмами являются застойные и воспалительные процессы в желчных протоках. У больных холангиогепатитом кошек повышенная активность ГГТ и ЩФ в сыворотке крови регистрировалась с частотой 59,5 и 52,7%, что свидетельствует о развитии синдромов внутрипеченочного и внепеченочного холестаза. Полученные данные о развитии застойных процессов в гепатобилиарном тракте больных острым холангиогепатитом кошек оказались сопоставимы с результатами других исследований (Center S. A., 2009; Černá P. et al., 2020).

Выраженную гипоальбуминемию установили у 25,7% больных кошек, а незначительную гиперальбуминемию – у 8,1%. Гипоальбуминемия связана с гепатодепрессивным синдромом и снижением альбуминсинтезирующей функции печени. Гиперальбуминемия у ряда животных может быть объяснена развитием гемоконцентрации при выраженном обезвоживании организма. Указанные изменения в сыворотке крови у кошек, больных холангиогепатитом, свидетельствуют о развитии гепатодепрессивного и цитолитического синдромов.

Гиперхолестеролемию установили у 37,3% больных кошек. У 27,5% больных, холангиогепатитом кошек, установлена гиперамилаземия, а у 33,3% – гиперлипаземия. Данные изменения говорят о том, что приблизительно у одной трети больных кошек при холангиогепатите в патологический процесс вовлекается также поджелудочная железа, которая анатомически и физиологически тесно взаимосвязана с гепатобилиарным трактом и двенадцатиперстной кишкой. Таким образом, холангиогепатит у кошек, особенно при тяжелом течении, нередко осложняется панкреатитом. В литературе описана множественная патология – триадит кошек, которая характеризуется одновременным воспалением двенадцатиперстной кишки, желчных протоков и поджелудочной железы (Fragkou F.C. et al., 2016).

Следует также отметить, что концентрация холестерина ($r=0,51$), альбумина ($r=-0,31$), активности АСТ ($r=0,61$), АЛТ ($r=0,66$), ЩФ, ГГТ ($r<0,4$), липазы ($r=0,43$), α -амилазы ($r=0,26$) в сыворотке крови у больных кошек достоверно ($p<0,05$) положительно коррелирует со степенью тяжести течения холангиогепатита, что показано в нашей работе впервые.

2.2.4. Результаты изучения ультразвунографических показателей печени у больных холангиогепатитом кошек. Важным в постановке диагноза при холангиогепатите у кошек является проведения методов визуальной диагностики, в частности ультрасонографии (Griffin S., 2020). На ультрасонограммах у кошек, больных холангиогепатитом, часто выявляли снижение эхогенности печеночной паренхимы и усиление сосудистого рисунка портальной вены, что также показано в работе S. Griffin (2019). Такая ультрасонографическая картина соответствует острому процессу. В стадию перехода острого процесса в хронический происходит повышение эхоплотности печени вследствие развития в ней процессов хронического воспаления, фиброза, некроза, а также очагов гиперплазии.

В нашем исследовании у 27,8% кошек, больных острым холангиогепатитом, ультрасонографическим методом констатировали наличие гепатомегалии. Феномен микрогепатии выявлялся у больных холангиогепатитом кошек с частотой 17,7% и преимущественно при тяжелой форме течения патологии, что очевидно связано с цирротическими изменениями в печени и развитии синдрома острой печеночной недостаточности. Типичными изменениями на ультрасонограммах при холангиогепатите у кошек были изменение печеночной эхогенности, расширение желчных протоков, утолщение стенки желчного пузыря и патологическая его эхогенность, наличие эхогенного дебриса в полости желчного пузыря.

В нашем исследовании ультрасонографическим методом у больных холангиогепатитом выявляли увеличение поджелудочной железы и изменение её эхогенности, утолщение и патологическую слоистость стенок двенадцатиперстной кишки, гиперэхогенность парапанкреатического жира, что свидетельствует о вовлечении в патологический процесс поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта.

Проведенные нами клинические, бактериологические, гематологические, ультрасонографические методы исследования позволили сформулировать концепцию патогенеза острого холангиогепатита у домашних кошек (рис. 2).

Установлено, что в развитии острого холангиогепатита у домашних кошек важную роль играют синдром холестаза, транслокации условно-патогенных микроорганизмов из кишечника в желчные протоки, развитие системной

воспалительной реакции, болевого, дегидратационного, интоксикационного, гепатодепрессивного синдромов. Важнейшими звеньями патогенеза холангиогепатита у кошек являются проникновение и чрезмерный рост бактерий кишечной группы в желчевыводящие протоки, застой желчи в гепатобилиарной системе, развитие интоксикационного, гепатодепрессивного, воспалительного и дегидратационного синдромов, формирование полиморбидной патологии с вовлечением в патологический процесс поджелудочной железы. Постоянная активизация процессов системной воспалительной реакции приводит к повреждению и цитолизу гепатоцитов, активизирует фибротические процессы и усиливает проявление нарушений детоксикационной и белоксинтезирующей функции печени с дальнейшим вовлечением в патологический процесс других внутренних органов. В случае прогрессирования патологии возможен летальный исход или переход в хроническую форму.

2.2.5. Эффективность комплексной терапии кошек при остром холангиогепатите. У всех выделенных культур микроорганизмов-возбудителей острого холангиогепатита нами установлена высокая чувствительность к марбофлоксацину, что и послужило важным фактором для выбора данного антибактериального средства в качестве базиса этиотропной терапии.

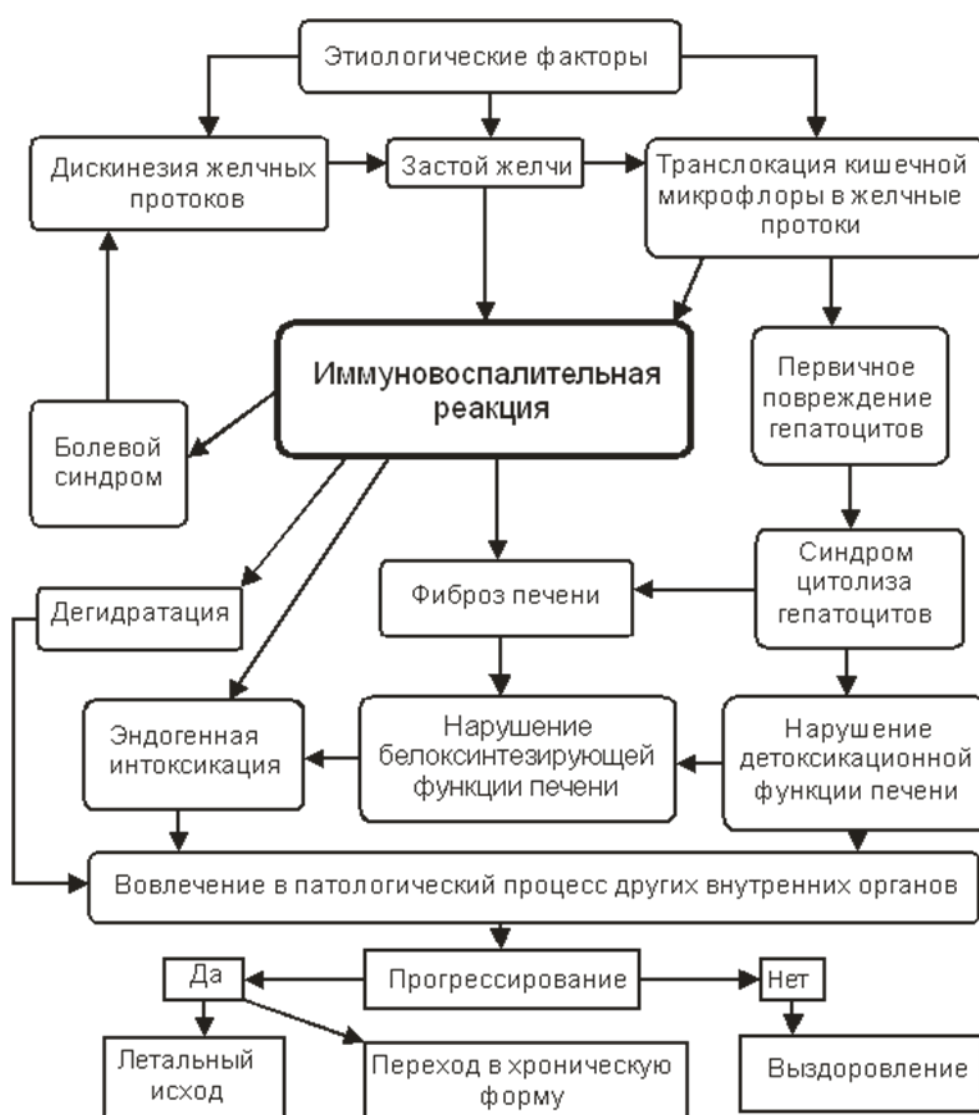


Рисунок 2 – Схема патогенеза развития и прогрессирования острого холангиогепатита у домашних кошек

Метронидазол не показал значительной противомикробной активности в отношении условно патогенных бактерий, изолированных из желчи больных кошек. Данный препарат мы назначали в целях адъювантной терапии для расширения спектра антимикробной активности марбофлоксацина, подавление роста кишечной анаэробной микрофлоры и профилактики псевдомембранозного колита. Также описаны противовоспалительные и иммунокорректирующие эффекты метронидазола (Weiss D.J. et al., 2001).

Кошек при легких формах холангиогепатита лечили 2 способами, в частности: *группа А1* – марбофлоксацин в дозе 2 мг/кг внутримышечно 1 раз в день в течение 14 дней и метронидазол в дозе 15 мг/кг перорально 2 раза в день в течение 30 дней; *группа А2* – марбофлоксацин в дозе 2 мг/кг внутримышечно 1 раз в день в течение 14 дней, метронидазол в дозе 15 мг/кг перорально 2 раза в день в течение 30 дней, урсодезоксихолевая кислота перорально в дозе 15 мг/кг 1 раз в день в течение 30 дней, цианкобаламин по 500 мкг подкожно 1 раз в 7 дней в течение 30 дней, альфа-токоферола ацетат перорально в дозе 15 мг/кг 2 раза в день в течение 6 недель (табл. 2).

Стойкие улучшения у кошек группы А1 наступили на $7,6 \pm 0,19$, а у животных группы А2 – $4,4 \pm 0,31$ суток ($p < 0,001$).

Таблица 2 – Исходы лечения у больных острым холангиогепатитом кошек при легком течении патологии

Исходы лечения	Подгруппы животных			
	А1		А2	
	количество случаев	в процентах	количество случаев	в процентах
Полное выздоровление	6	50,0	10	71,4
Клиническое выздоровление	3	25,0	2	14,3
Улучшение	1	8,3	2	14,3
Рецидив	2	16,7	0	0
Летальный	0	0	0	0
Всего	12	100%	14	100%

У кошек с легким течением холангиогепатита полное выздоровление в группе А2 отмечалось на 21,4% чаще, чем в группе А1. Применение комбинации марбофлоксацина, метронидазола, урсодезоксихолевой кислоты, цианкобаламина и токоферола ацетата при легкой форме заболевания приводило к выздоровлению, снижению СОЭ, нормализации эритроцитопоза и снижению сывороточной активности аланиновой аминотрансферазы и щелочной фосфатазы.

При лечении кошек со средней степенью тяжести холангита использовали две схемы (табл. 3).

Группа В1 получала комплексную терапию, включающую марбофлоксацин, метронидазол, урсодезоксихолевую кислоту, цианкобаламин, токоферола ацетат и

Таблица 3 - Исходы лечения у больных острым холангиогепатитом кошек при средней степени тяжести течения патологии

Исходы лечения	Подгруппы животных			
	В1		В2	
	количество случаев	в процентах	количество случаев	в процентах
Полное выздоровление	5	38,5	10	76,9
Клиническое выздоровление	1	7,6	1	7,7
Улучшение	3	23,1	1	7,7
Рецидив	0	0	1	7,7
Летальный	4	30,8	0	0
Всего	13	100%	13	100%

инфузионную терапию. Группе В2 назначали аналогичное лечение с добавлением мультимодальной анестезии (лидокаин, маропитанат, габапентин) в течение 5 дней.

Стойкие улучшения в группе В1 наступали в среднем на $10,0 \pm 1,05$ суток, а в группе В2 – значительно быстрее, на $6,3 \pm 0,56$ суток. Комплексная терапия и в том, и в другом случае показала хороший терапевтический эффект с улучшением клинко-лабораторных показателей. Однако дополнительное применение обезболивающих средств достоверно повышало частоту полного выздоровления и снижало выраженность болевого синдрома с $15,0 \pm 1,22$ до $5,1 \pm 0,51$ балла по модифицированной шкале боли.

Кошек с тяжелыми формами холангиогепатита лечили с использованием 2 схем (табл. 4): *группа С1* – животные, которым была проведена терапия марбофлоксацином в дозе 2 мг/кг внутримышечно 1 раз в день в течение 14 дней и метронидазолом в дозе 15 мг/кг внутривенно капельно 2 раза в день в течение 10 суток с последующим переводом на пероральную форму в аналогичной дозе еще в течение 30 дней, урсодезоксихолевой кислотой перорально в дозе 15 мг/кг 1 раз в день в течение 45 дней, цианкобаламином по 500 мкг подкожно 1 раз в 7 дней в течение 45 дней, альфа-токоферола ацетатом перорально в дозе 15 мг/кг 2 раза в день в течение 6 недель, адеметионином перорально в дозе 20 мг/кг 2 раза в день в течение 6 недель, также назначалась инфузионная терапия изотоническими кристаллоидными растворами в суточном объеме 180 мл (0,9% раствор натрия хлорида – 60 мл, 5% раствор глюкозы – 60 мл и йоностерил – 60 мл); *группа С2* – животные, которым была проведена терапия аналогичная группы С1, но с дополнительным назначением в течение 5 дней средств мультимодальной анестезии (лидокаин инфузия с постоянной скоростью в дозе 50 мкг/кг/мин, маропитанат внутривенно капельно в дозе 1 мг/кг 1 раз в день и габапентин в дозе 20 мг/кг 2 раза в сутки перорально).

При тяжелой форме холангиогепатита было отмечено прогрессирующее течение болезни с летальностью 23,1%. Интенсивная терапия, включавшая комбинацию марбофлоксацина, метронидазола, адеметионина, урсодезоксихолевой кислоты, цианкобаламина, токоферола ацетата и инфузионную поддержку, привела к полному выздоровлению 30,8% кошек.

Таблица 4 - Исходы лечения у больных холангиогепатитом кошек при тяжелой степени тяжести течения патологии

Исходы лечения	Подгруппы животных			
	C1		C2	
	количество случаев	в процентах, %	количество случаев	в процентах, %
Полное выздоровление	4	30,8	10	71,5
Клиническое выздоровление	1	7,7	1	7,1
Улучшение	1	7,7	2	14,3
Рецидив	1	7,7	0	0
Летальный	6	46,1	1	7,1
Всего	13	100%	14	100%

Однако дополнительное назначение средств мультимодальной анестезии (маропитант, лидокаин, габапентин) существенно повысило эффективность лечения, обусловив полное выздоровление 71,5% животных. Этот подход также сопровождался достоверным снижением выраженности болевого синдрома — показатель по модифицированной шкале боли снизился в 3,4 раза. Следует отметить, что концепция использования обезболивающих препаратов при остром холангиогепатите у кошек является принципиально новой. На фоне интенсивной терапии у животных также наблюдалась положительная динамика лабораторных показателей: снижение СОЭ и количества лейкоцитов в крови, повышение концентрации альбумина, а также снижение уровня креатинина и активности печеночных ферментов в сыворотке.

В ходе проведения нашей научной работы был разработан алгоритм индивидуализированного подхода к терапии больных острым холангиогепатитом кошек (рис. 3).

При легкой форме острого холангиогепатита больным кошкам назначается базовая терапия, которая включает комбинацию лекарственных средств: марбофлоксацин в дозе 2 мг/кг, метронидазол в дозе 15 мг/кг, урсодезоксихолевая кислота 15 мг/кг, цианкобаламин в дозе 500 мкг/нед и токоферол в дозе 15 мг/кг. При развитии у больных животных острого холангиогепатита средней степени тяжести дополнительно к базовой терапии назначаются средства мультимодальной анестезии: маропитант в дозе 1 мг/кг, габапентин в дозе в дозе 20 мг/кг, лидокаин в виде инфузии с постоянной скоростью в дозе 50 мкг/кг/мин, а также инфузионная терапия кристаллоидными растворами в объеме 100 мл в сутки. При развитии у кошек тяжелой формы воспалительного гепатобилиарного заболевания к базовой схеме терапии дополнительно назначают адеметионин в дозе в дозе 20 мг/кг, средства мультимодальной анестезии (маропитант, лидокаин, габапентин), а объем инфузии при этом составляет 180 мл/сут.



Рисунок 3 – Алгоритм индивидуализированного подхода к терапии кошек при остром холангиогепатите

2.2.6. Разработка метода прогнозирования степени тяжести течения острого холангиогепатита у кошек. Для построения модели прогноза степени тяжести острого холангиогепатита у кошек был применен метод множественной линейной регрессии. Из 29 рассмотренных гематологических показателей метод пошагового включения переменных выделил четыре ключевых независимых предиктора: скорость оседания эритроцитов (СОЭ), а также сывороточную активность щелочной фосфатазы (ЩФ), аспарагиновой аминотрансферазы (АСТ) и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ). Разработанная нами модель прогноза тяжести течения холангиогепатита у кошек была представлена следующим образом:

$y = -0,34 + 0,04 \cdot \text{СОЭ} + 0,01 \cdot \text{АСТ} + 0,007 \cdot \text{ЩФ} + 0,06 \cdot \text{ГГТ}$ и не имела аналогов в ветеринарной медицине.

Проведенные расчеты подтвердили высокую информативность полученной модели, которая составила 85,4%. Анализ выявил высокий уровень множественной корреляции ($R = 0,89$) при высокой статистической достоверности ($p < 0,0001$). Стандартная ошибка модели составила 0,49, а значение критерия F достигло 70,8, что также подтверждает надежность результатов. Среди переменных модели такие показатели, как СОЭ, АСТ, ГГТ и ЩФ, продемонстрировали прямую связь с

прогнозируемым параметром, имея положительные коэффициенты. Пороговые значения прогнозируемого параметра позволяют классифицировать течение патологии: легкое при $y \leq 1,9$, среднее при y от 2,0 до 3,9 и тяжелое при $y \geq 4,0$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании комплекса клинических, гематологических, микробиологических и инструментальных методов исследования в диссертационной работе приведено решение проблемы относительно изучения распространенности, факторов риска возникновения, роли условно-патогенных микроорганизмов, диагностических критериев острого холангиогепатита кошек, оптимальной этиотропной и патогенетической коррекции, разработана эффективная модель прогнозирования степени тяжести течения патологии. На основании проведенных исследований сформулированы следующие выводы:

1. Острый холангиогепатит составляет 8,6% от всех случаев патологии печени у кошек. Спектр нозологических единиц заболеваний печени и желчных протоков у домашних кошек представлен гепатолипидозом (43,2%), холангитом (20,4%), холангиогепатитом (19,3%); фиброзом (4,0%) и неоплазиями печени (4,5%), острым (2,0%) и хроническим гепатитом (3,1%); холелитиазом (1,9%), холециститом (1,2%), портосистемными шунтами (0,4%).

2. Острый холангиогепатит чаще всего встречался у метисов (36,7%), реже – у абиссинской (15,2%), шотландской (10,1%), британской (10,1%), персидской (10,1%), редко – у сибирской (8,9%), мейн-кунов (2,5%) и бенгальской (1,3%) породы кошек. Отмечен повышенный риск возникновения острого холангиогепатита у домашних кошек при наличии в анамнезе предшествовавших стресс-факторов, воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта и панкреатита.

3. Холангиогепатит у домашних кошек клинически проявляется угнетением, рвотой и снижением тургора кожи, болезненностью брюшной стенки, анорексией или гипорексией, иктеричностью, ультрасонографическими изменениями – гепатомегалией, изменением печеночной эхогенности, расширением и уплотнением желчных протоков, наличием эхогенного дебриса в полости желчного пузыря, гематологическими изменениями – выраженным нейтрофильным лейкоцитозом, анемическим синдромом, повышением активности аланиновой и аспарагиновой аминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, гипоальбиминемией.

4. Микробиоценоз желчи у кошек, больных острым холангиогепатитом, представлен изолятами *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterobacter cloacae*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii*. Частота встречаемости двухкомпонентных ассоциаций составляла 75,0%, трехкомпонентных – 25,0%. Установлено, что изоляты условно-патогенных бактерий, выделенные из желчи кошек, больных холангиогепатитом, были высокочувствительны к марбофлоксацину, однако часто имели полирезистентность к бензилпенициллину, оксациллину, тилозину и доксициклину.

5. Индивидуальный подход к лечению кошек при остром холангиогепатите заключается в учете формы течения патологии: при легкой форме базовая терапия заключается в комбинации марбофлоксацина в дозе 2 мг/кг, метронидазола в дозе 15

мг/кг, урсодезоксихолевой кислоты 15 мг/кг, цианокобаламина в дозе 500 мкг/нед и токоферола в дозе 15 мг/кг; при средней степени тяжести дополнительно к базовой терапии назначаются инфузионная терапия кристаллоидными растворами в объеме 100 мл в сутки, маропитант в дозе 1 мг/кг, габапентин в дозе 20 мг/кг, лидокаин в виде инфузии с постоянной скоростью в дозе 50 мкг/кг/мин; при тяжелой форме – к базовой схеме терапии дополнительно назначают внутривенные инфузии в дозе 180 мл/сут адеметионин в дозе 20 мг/кг, маропитант в дозе 1 мг/кг, лидокаин в виде инфузии с постоянной скоростью в дозе 50 мкг/кг/мин, габапентин в дозе 20 мг/кг.

6. Наиболее информативными предикторами прогрессирования острого холангиогепатита у кошек является скорость оседания эритроцитов, сывороточная активность щелочной фосфатазы, аспарагиновой аминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы.

РЕКОМЕНДАЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

При лечении кошек с острым холангиогепатитом следует применять алгоритм индивидуализированной терапии с использованием средств этиотропной (марбофлоксацин) и патогенетической терапии (инфузии, урсодезоксихолевая кислота, цианокобаламин, токоферол, адеметионин). Обязательно нужно учитывать возможность наличия болевого синдрома и своевременно его корректировать путем использования принципа мультимодальной анестезии (маропитант, габапентин, лидокаин). Особое внимание следует уделять кошкам с породной предрасположенностью к развитию острого холангиогепатита, в частности представителям персидской, сибирской и абиссинской пород, в возрасте 2 – 7,9 лет. Для оценки степени тяжести течения острого холангиогепатита у домашних кошек целесообразно предложить использование комплекса выявленных показателей, а именно: сывороточной активности щелочной фосфатазы, аспарагиновой аминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы, скорости оседания эритроцитов в качестве панели доклинической диагностики.

Результаты исследований, изложенные в диссертации, могут использоваться при чтении лекций, проведении лабораторно-практических занятий для студентов направления подготовки специальности «Ветеринария». Специалистам ветеринарной медицины в практической деятельности следует использовать учебное пособие «Паразитоценозы животных» (Ростов-на-Дону, 2020. - 510 с.). Детализированное изучение аспектов диагностики, терапии и профилактики воспалительных гепатобилиарных заболеваний у животных является перспективным направлением, открывающим возможности для развития данного направления в ветеринарии с целью эффективного контроля острых заболеваний печени и желчевыводящих путей.

Перспективы дальнейших исследований:

1. Углубленное изучение микробиома и роли бактериальных ассоциаций:
 - Исследование механизмов транслокации условно-патогенных микроорганизмов из кишечника в гепатобилиарную систему.
 - Анализ вирулентности штаммов *E. coli* и других бактерий, выделенных из желчи, включая геномные и протеомные исследования.
 - Изучение влияния дисбиоза кишечника на развитие и прогрессирование холангиогепатита.

2. Разработка и оптимизация методов ранней диагностики:

- Внедрение новых биомаркёров (например, микроРНК, металлотионеин, цитокины) в лабораторную диагностику.
- Использование инновационных методов визуализации: эластография, МР-холангиопанкреатография, контрастная УЗИ-диагностика.
- Создание экспресс-тестов для определения степени тяжести патологии на основе комбинации клинико-лабораторных показателей.

3. Изучение роли мультимодальной анестезии и противовоспалительной терапии:

- Проведение рандомизированных контролируемых исследований по применению габапентина, лидокаина и маропитанта у кошек с холангиогепатитом.
- Оценка их влияния не только на болевой синдром, но и на исход заболевания, выживаемость, сроки выздоровления.
- Изучение иммуномодулирующих эффектов данных препаратов.

4. Исследование связи холангиогепатита с коморбидными патологиями (гипертиреоз, сахарный диабет).

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, В КОТОРЫХ ОПУБЛИКОВАНЫ ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ДИССЕРТАЦИИ

Научные работы, опубликованные в рецензируемых научных журналах, входящих в Перечень изданий, рекомендованных ВАК РФ

1. Эффективность мультимодальной комбинированной аналгезии при терапии кошек, больных острым холангиогепатитом / А. А. Руденко, Ю. А. Ватников, П. А. Руденко, Д. С. Усенко [и др.] // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. – 2020. – № 2. – С. 50–56.
2. Усенко Д. С. Морфологические показатели крови у кошек при холангиогепатите / Д. С. Усенко, А. А. Руденко // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. – 2019. – № 6. – С. 6–15. – DOI 10.26155/vet.zoo.bio.201906001.
3. Ультрасонографические изменения у кошек при остром бактериальном холангиогепатите / Д. С. Усенко, А. А. Руденко, П. А. Руденко, А. Ф. Руденко // Научная жизнь. – 2021. – Т. 16. – № 5(117). – С. 614–624. – DOI 10.35679/1991-9476-2021-16-5-614-624.
4. Патогенетические особенности формирования воспалительной гепатобилиарной патологии у кошек / Д. С. Усенко, А. А. Руденко, Э. А. Куприна [и др.] // Теоретические и прикладные проблемы агропромышленного комплекса. – 2021. – № 3(49). – С. 53–57. – DOI 10.32935/2221-7312-2021-49-3-53-57.

Научные работы, опубликованные в научных журналах, индексируемых в БД RSCI

1. Усенко Д. С. Биохимические показатели сыворотки крови у кошек при холангиогепатите / Д. С. Усенко, А. Ф. Руденко, А. А. Руденко // Вестник Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии. – 2019. – № 4(48). – С. 101–109. – DOI 10.18286/1816-4501-2019-4-101-109.
2. Руденко А. А. Микробиоценоз желчи у кошек при остром холангиогепатите / А. А. Руденко, Д. С. Усенко, А. Ф. Руденко // Ветеринария сегодня. – 2020. – № 3(34). – С. 193–198. – DOI 10.29326/2304-196X-2020-3-34-193-198.

Патенты РФ на изобретения

1. Патент № 2765542 С1 Российская Федерация, МПК А61D 99/00, G01N 33/49. Способ прогнозирования степени тяжести острого бактериального холангиогепатита у кошек : № 2021120057 : заявл. 08.07.2021 : опубл. 31.01.2022 / Ю. А. Ватников, **Д. С. Усенко**, А. А. Руденко [и др.]; заявитель Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский университет дружбы народов".

2. Патент № 2766787 С1 Российская Федерация, МПК А61К 31/5377, А61К 31/4164, А61К 31/575. Способ терапии острого бактериального холангиогепатита у кошек : № 2021120058 : заявл. 08.07.2021 : опубл. 15.03.2022 / Ю. А. Ватников, А. А. Руденко, **Д. С. Усенко** [и др.] ; заявитель Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский университет дружбы народов".

Научные работы, опубликованные в региональных изданиях, материалах конференции

1. Руденко А. А. Этиология острого холангиогепатита у кошек / А. А. Руденко, **Д. С. Усенко**, А. Ф. Руденко // Сборник научных трудов Десятой Всероссийской межвузовской конференции по клинической ветеринарии в формате *Purina Partners*, Москва, 18 декабря 2020 года. – Москва: НПО «Сельскохозяйственные технологии», 2020. – С. 443–448.

2. **Усенко Д. С.** Холангиогепатит у кошек (анализ литературы) / Д. С. Усенко, А. Ф. Руденко, В. П. Заболотная // Научный вестник государственного образовательного учреждения Луганской Народной Республики "Луганский национальный аграрный университет". – 2018. – № 3. – С. 278–283.

3. Клиникопатогенетическая характеристика острого холангиогепатита у домашних кошек / **Д. С. Усенко**, А. Ф. Руденко, А. А. Руденко, П. А. Руденко // Сборник научных трудов 11-й Международной межвузовской конференции по клинической ветеринарии в формате *Purina Partners*, Москва, 08 декабря 2021 года / Редакционная коллегия: Позябин С. В., Гнездилова Л. А., Абрамов П. Н., Племяшов К. В., Стекольников А. А., Ватников Ю. А., Качалин М. Д. – Москва: ООО «АКАДЕМИЯ ПРИНТ», 2021. – С. 401–409.

4. **Усенко Д. С.** Клинико-ультрасонографическая характеристика острого холангиогепатита у домашних кошек / Д. С. Усенко // Сборник научных трудов двенадцатой международной межвузовской конференции по клинической ветеринарии в формате *Partners: материалы конференции*, Москва, 17–18 ноября 2022 года. – Москва: Сельскохозяйственные технологии, 2022. – С. 593–602.

5. **Усенко Д. С.** Некоторые этиологические факторы холангиогепатита у кошек // Материалы научно-практической конференции с международным участием. – Луганск: ЛНАУ, 2017. – С.320–321.

6. **Усенко Д. С.** Холангиогепатит у кошек // Материалы I Международной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых. – Т.1. – Макеевка: ГОУ ВПО Донбасская аграрная академия, 2018. – С. 180–182.

7. **Усенко Д. С.**, Пятница Ю. Ю. Диагностика острого холангиогепатита у кошек // Материалы II Международной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых. – Т.1. – Макеевка: ГОУ ВПО Донбасская аграрная академия, 2019. – С. 108–111.

8. **Усенко Д. С., Руденко А. Ф., Ковальчук А. И.** Показатели некоторых ферментов сыворотки крови у кошек при остром холангиогепатите. Материалы Международной научно-практической конференции «Интеграция образования, науки и практики в АПК: проблемы и перспективы»: Сборник материалов Международной научно-практической конференции «Интеграция образования, науки и практики в АПК: проблемы и перспективы» (Луганск, 09–11 ноября 2021 г.). Луганск, ГО ВО ЛНР ЛГАУ, 2021. – С. 122–123.

9. **Усенко Д. С., Руденко А. А.** Острый бактериальный холангиогепатит у кошек // Материалы V Международной научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых. – Т.1. – Макеевка: ГБОУВПО «ДОНБАССКАЯ АГРАРНАЯ АКАДЕМИЯ», 2022. – С. 166–169.

Учебное пособие

1. Паразитоценозы животных: учебное пособие / А. Ф. Руденко, А. М. Ермаков, А. А. Руденко, С. Н. Карташов, П. А. Руденко, В. П. Заболотная, С. Н. Тресницкий, М. Н. Германенко, Э. В. Марченко, Ю. Ю. Пятница, В. А. Доценко, С. С. Клименко, О.А. Вобликова, А. В. Издепский, **Д. С. Усенко**, И. В. Бердюкова; Министерство науки и высшего образования Российской Федерации; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Донской государственный технический университет". – 2-е издание, переработанное и дополненное. – Ростов-на-Дону: Донской государственный технический университет, 2020. – 510 с. – ISBN 978-5-7890-1786-9.